

Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat wpływu terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy

Zdzisława Kornacewicz-Jach¹, Danuta Czarnecka², Andrzej Rynkiewicz³, Jan Kotarski⁴, Tomasz Paszkowski⁵, Tomasz Pertyński⁶, Romuald Dębski⁷, Mirosław Wielgoś⁸

¹Przewodnicząca Sekcji Chorób Serca u Kobiąt, Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

²Sekretarz Sekcji Chorób Serca u Kobiąt, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

³Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna w Gdańsku

⁴Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Akademia Medyczna w Lublinie

⁵Prezes Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy, III Katedra i Klinika Ginekologii, Akademia Medyczna w Lublinie

⁶Klinika Menopauzy i Chorób Kobięcych, Instytut Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁷Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁸I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Akademia Medyczna w Warszawie

Przegląd Menopauzalny 2007; 5: 253–257

W Europie ok. 55% kobiet umiera z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest główną przyczyną zgonów kobiet po 50. roku życia.

pustego gniazda oraz często mające miejsce w tym okresie życia kobiety pogorszenie jej sytuacji społecznej i materialnej obniżają jakość życia kobiet i są czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy u kobiet.

Wpływ hormonalnej terapii okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – przesłanki teoretyczne

Opublikowany we wrześniu 2006 r. konsensus Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [1] stwierdza m.in., że w porównaniu z mężczyznami zachorowania i zgony z powodu chorób układu krążenia u kobiet występują później o ok. 10 lat.

Liczne badania doświadczalne na zwierzętach, jak również obserwacje kliniczne potwierdzają korzystne działanie estrogenów na gospodarkę lipidową – ponadto estrogeny wykazują bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia tętnicze, podnoszą wrażliwość na insulinę, a także wpływają na procesy krzepnięcia [2]. To właśnie kardioprotekcyjne działanie estrogenów w okresie przedmenopauzalnym wydaje się być jednym z czynników odpowiedzialnych za przesunięcie wiekowe u kobiet w zachorowalności na choroby odmiażdżycowe.

Zmniejszenie wydzielania estrogenów w następstwie menopauzy sprzyja zmianom, określanym jako metaboliczny zespół pomenopauzalny. Dodatkowo większa u kobiet niż u mężczyzn skłonność do depresji w tym okresie życia i stres związany ze zjawiskiem tzw.

Wpływ hormonalnej terapii okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – starsze badania kliniczne i epidemiologiczne

Większość badań epidemiologicznych opublikowanych w latach 90. wskazywała na korzystny wpływ terapii hormonalnej okresu menopauzalnego (HT) na rozwój chorób układu krążenia, a zwłaszcza na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Dwie metaanalizy badań epidemiologicznych – Stampfera i wsp. [3] oraz Grady i wsp. [4] sugerowały zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej o 50% u kobiet stosujących HT w porównaniu z tymi, które takiego leczenia nie otrzymywały. Opublikowane w 1996 i 1997 r. prospektywne, nierandomizowane badania epidemiologiczne w ramach *Nurses Health Study* nie wykazały, aby progestageny dołączone do leczenia estrogenami zmniejszały kardioprotekcyjne działanie samych estrogenów [5, 6]. Również w kardiologicznej prewencji wtórnej w badaniach obserwacyjnych wykazywano korzyści ze stosowania HT. Badania u kobiet z potwierdzoną koronarograficznie zaawansowaną chorobą wieńcową wykazały, że 10-letnią obserwację przeżyło 98% kobiet leczonych estrogenami i tylko 60% kobiet nieleczonych [7].

W 1998 r. ogłoszono wyniki prospektywnego, randomizowanego badania wieloośrodkowego HERS, porównując wyniki stosowania HT vs *placebo* w prewencji wtórnej, w której zaobserwowano zwiększenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza po pierwszym roku trwania obserwacji [8]. W pierwszej obserwacji (HERS I) trwającej średnio 4,1 roku nie zaobserwowano korzyści, a nawet stwierdzono niekorzystny, aczkolwiek nieznamienisty statystycznie trend do częstszego występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet otrzymujących HT, mimo korzystnego wpływu tej terapii na gospodarkę lipidową (obniżenie cholesterolu LDL o 11% i podwyższenie cholesterolu HDL o 10%). Głównymi zdarzeniami niekorzystnymi były powikłania zakrzepowo-zatorowe – 34 vs 12% (HR, 2,89; 95%CI, 1,50–5,58). Nie obserwowano również korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy w przedłużonym ramieniu badania (HERS II), w którym średni okres obserwacji wynosił 6,8 roku. Warto przypomnieć, że średnia wieku włączonych do tego badania kobiet wynosiła 66,7 roku, a HT polegała na podawaniu doustnie tabletki złożonej z 0,625 mg skoniugowanych estrogenów i 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu.

W 2002 i 2004 r. opublikowano wyniki największego dotychczas badania, dotyczącego zastosowania HT u kobiet w prewencji pierwotnej – WHI (*Women's Health Initiative*) [9, 10]. U ponad 26 tys. kobiet w wieku 50–79 lat (średnia wieku 63,2 roku) stosowano doustnie w terapii ciągłej albo same skoniugowane estrogeny (0,625 mg/dobę), albo estrogeny z progestagenem (octan medroksyprogesteronu 2,5 mg/dobę). Pierwsze badanie przerwano po 5,2 roku. W grupie kobiet stosujących HT absolutne ryzyko wyrażone liczbą zdarzeń na 10 tys. osób/na rok wynosiło 7 więcej przypadków ChNS, 8 więcej udarów mózgu oraz 8 więcej powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W drugim ramieniu badania WHI, gdzie HT polegała na podawaniu kobietom po histerektomii doustnych estrogenów skoniugowanych (0,625 mg/dobę) po średnim okresie obserwacji wynoszącym 6,8 roku, wykazano 12 więcej udarów mózgu na 10 000 kobiet.

Wyniki tych badań spowodowały, że *American Heart Association* zaleciło, aby nie rozpoczynać i kontynuować HT w prewencji chorób układu krążenia u kobiet. Wskazania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ogłoszone w 2003 r. [11] zawierają podobne wytyczne. Również Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [1] zajęło w roku 2006 stanowisko w tej sprawie, rekomendując, aby nie rozpoczynać i nie kontynuować terapii hormonalnej w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u kobiet po menopauzie.

Autorzy cytowanych badań HERS, WHI, jak również wielu innych podnoszą kwestię ograniczenia siły dowodowej tych badań, podobnie zresztą jak wcześniej entuzjastycznych dla HT badań obserwacyjnych. Miażdżycą to choroba ogólnoustrojowa, o podłożu złożonym głównie z zaburzeń lipidowych, zakrzepowo-zatorowych i zapalnych, która przy współistnieniu czynników ryzyka szybciej

lub wolniej rozwija się progresywnie przez wiele lat. U kobiet w wieku rozrodczym progresja jej hamowana jest niewątpliwie przez estrogeny, ich brak powoduje nagłe przyspieszenie procesu aterosklerozy. Średnia wieku w badaniu HERS (prewencja wtórna) i w WHI (prewencja pierwotna) była wysoka. Co prawda kobiety chorują na ChNS średnio 10–15 lat później niż mężczyźni, a pierwszy zawał serca z uniesieniem ST przechodzą przeciętnie w wieku powyżej 70 lat, to rozpoczynanie HT w kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy może być nieskuteczne w zakresie kardioprotekcji, a nawet szkodliwe dla układu sercowo-naczyniowego. W badaniach doświadczalnych na małpach wykazano efekt przeciwmiażdżycowy wczesnego podania estrogenów. Podanie estrogenów hamowało rozwój miażdżycy naczyń wieńcowych o 50–70%, jeżeli zastosowano je zaraz po usunięciu jajników. Nie obserwowano takiego efektu, jeżeli terapię rozpoczynano 2 lata później (odpowiada to ok. 6 latom u ludzi) [12]. W prospektywnym badaniu EPAT, u kobiet powyżej 45. roku życia bez choroby wieńcowej serca, po zastosowaniu estrogenów vs *placebo* obserwowano spowolnienie progresji miażdżycy w tętnicach szyjnych. Warto podkreślić, że w badaniu EPAT wyjściowa grubość kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna (IMT) wynosiła 0,764 mm, podczas gdy w badaniu HERS aż 1,193 mm [13]. Powszechnie wiadomo, że ocenione za pomocą metod nieinwazyjnych pogrubienie IMT wysoce koreluje z występowaniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [14]. Dzięki badaniom epidemiologicznym wiadomo, że u kobiet, u których występuje przedwczesna menopauza, nasilenie miażdżycy jest większe niż u kobiet miesiączkujących [15]. O ile u ok. 4% kobiet w wieku 45–49 lat wykazuje się za pomocą wielorządowej tomografii komputerowej zwapnienia w naczyniach wieńcowych, to w wieku 60–64 lat już u 60% badanych i aż u 70% powyżej 65. roku życia. Dodatkowo wraz z wiekiem zmiany te ulegają stałej progresji [16]. Podanie HT w kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy rozregulowuje wiele ważnych mechanizmów krzepliwości krwi i czynników zapalnych, co jest odpowiedzialne za wczesne powikłania zakrzepowo-zatorowe i niestabilność blaszki miażdżycowej. Potwierdzają to wymienione wcześniej badania. Największe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w pierwszym roku stosowania HT. W pierwszych 6 mies. terapii doustnej zwiększa się nawet 6–7-krotnie, a następnie zmniejsza. Estrogeny podawane doustnie zwiększają również poziom czynników prozapalnych, np. hCRP, co z kolei destabilizuje istniejącą już blaszkę miażdżycową [17–21].

Istnieją zatem liczne przesłanki, by sądzić, że kluczową rolę dla oddziaływania egzogennych estrogenów na układ sercowo-naczyniowy odgrywa moment zainicjowania HT, a ściślej mówiąc stan serca i naczyń pacjentki, u której terapię się rozpoczyna. Pogląd ten dominuje w publikowanych obecnie stanowiskach towarzystw naukowych i grup ekspertów, a potwierdzeniem jego prawdziwości są wyniki ostatnio opublikowanych badań naukowych.

Wpływ hormonalnej terapii okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – najnowsze badania kliniczne i epidemiologiczne

W kwietniu 2007 r. amerykańskie czasopismo JAMA opublikowało artykuł przedstawiający powtórny analizę wyników badania *Women's Health Initiative* (WHI), ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę wieku i statusu menopauzalnego pacjentek, u których terapia hormonalna jest stosowana [22].

Do powtórnej analizy WHI włączono 27 347 kobiet, z których 10 739 (po histerektomii) zrandomizowano do grupy stosującej skoniugowane estrogeny końskie (CEE) lub *placebo*, a pozostałe 16 608 do grupy stosującej CEE w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu (MPA) lub *placebo*. Główne wyniki badania były następujące:

- u kobiet poniżej 10 lat po menopauzie, współczynnik ryzyka – HR (ang. *hazard ratio*) dla choroby niedokrwiennej serca wyniósł 0,76 (przy 95%CI: 0,50–1,16), w grupie 10–19 lat po menopauzie – 1,10 (95%CI: 0,84–1,45), a dla kobiet co najmniej 20 lat po menopauzie – 1,28 (95%CI: 1,03–1,58); *p* dla trendu wyniosło 0,02;
- absolutne ryzyko ChNS u kobiet do 10 lat po menopauzie zmniejszyło się o 6/10 000 osób/rok podczas gdy dla pozostałych grup kobiet (10–19 i ≥20 lat po menopauzie) ryzyko absolutne wzrosło o odpowiednio 4/10 000 osób/rok i 17/10 000 osób/rok;
- w przedziale wiekowym 50–59 lat HR dla ChNS wyniósł 0,93 (95%CI: 0,65–1,33), a absolutne ryzyko zmniejszyło się o 2/10 000 osób/rok, w przedziale 60–69 lat HR i absolutne ryzyko wynosiły odpowiednio 0,98 (95%CI: 0,79–1,21) i –1/10 000 osób/rok, a w przedziale 70–79 lat 1,26 (95%CI: 1,00–1,59) i 19/10 000 osób/rok;
- HT wpływała znamienne na ogólne ryzyko wystąpienia udaru mózgu (HR=1,32; 95%CI: 1,12–1,56);
- zaobserwowano nieznamienne wpływy HT na całkowitą śmiertelność kobiet, przy HR najkorzystniejszym (równym 0,70) w grupie 50–59 lat, a w grupach 60–69 i 70–79 lat wynoszącym odpowiednio 1,05 i 1,14; *p* dla trendu wyniosło 0,06.

Najważniejsze wnioski wynikające z nowej analizy WHI to:

- kobiety, które rozpoczynały stosowanie HT w okresie okołomenopauzalnym miały tendencję do mniejszego ryzyka ChNS w porównaniu ze zwiększonym ryzykiem tej choroby u kobiet z HT będących dawno po menopauzie; podobny trend obserwowano dla całkowitej śmiertelności;
- powyższe dane powinno się brać pod uwagę przy kwalifikowaniu kobiet do krótkoterminowej HT w celu leczenia u nich objawów wypadowych.

Wnioski płynące z publikacji Rossouwa i wsp. stoją w znacznej mierze w całkowitej sprzeczności z wynikami badań tego samego zespołu autorów sprzed 5 lat, których nieuprawnione uogólnienie na całą populację kobiet

otrzymujących HT spowodowało, iż ogromna rzesza tych pacjentek zarzuciła stosowanie terapii hormonalnej.

Wyniki publikacji Rossouwa i wsp. mówiące o tym, że stosowanie HT u młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym redukuje ryzyko epizodów ChNS, to w zasadzie nic nowego. Już co najmniej rok wcześniej pojawiały się w europejskiej prasie medycznej artykuły dotyczące tej tematyki. Z dokładnej analizy przeprowadzonej przez Grodstein, która brała udział w *Nurses Health Study* (NHS), wynika, że zarówno w badaniu NHS, jak i WHI, w przypadku, gdy HT rozpoczynano w grupie kobiet młodszych (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie), ryzyko zawału serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie – w NHS było o 34% mniejsze, a w badaniu WHI uległo redukcji o 11% [23].

W lipcu 2007 r. w *New England Journal of Medicine* ukazało się następne doniesienie badaczy z zespołu WHI z wnioskami zgoła przeciwnymi do tych, jakie zawierała ich publikacja sprzed 5 lat [24]. Nowe badanie grupy badaczy WHI nosi nazwę WHI-CACS (*WHI Coronary Artery Calcium Study*). U 1064 pacjentek po histerektomii w wieku 50–59 lat (średni wiek – 55 lat) dokonano randomizacji na grupy otrzymujące 0,625 mg/dobę skoniugowanych estrogenów lub *placebo*. Po upływie średnio 7,4 roku przyjmowania leku lub *placebo* u wszystkich pacjentek wykonano wielorzędową tomografię komputerową serca, oceniając tzw. wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. *coronary-artery calcium score*). Stopień kalcyfikacji tętnic wieńcowych związany jest z nasileniem miażdżycy i ryzykiem ostrych epizodów sercowo-naczyniowych. W grupie otrzymującej estrogenoterapię stwierdzono w porównaniu z kobietami otrzymującymi *placebo* znamienne mniej uwapnionych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Przyjmowanie estrogenów wiązało się z redukcją wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych o 61% (*p*=0,004).

Praca Manson i wsp. uzupełnia coraz bogatszy zasób informacji naukowych sugerujących, że rozpoczęcie HT w okresie perimenopauzy lub wczesnej pomenopauzy, nie tylko nie działa szkodliwie na układ sercowo-naczyniowy, ale może być kardioprotekcyjne.

Wpływ hormonalnej terapii okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – znaczenie drogi podawania, rodzaju i dawki hormonów

Efekty działania estrogenów zależą od rodzaju stosowanego preparatu, drogi podania i dawki leku. W Europie w terapii hormonalnej okresu menopauzalnego zaleca się stosowanie estrogenów naturalnych – 17 β-estradiolu (w terapii systemowej – u kobiet z zachowaną macicą w połączeniu z progestagenami) i estriolu lub estradiolu (w miejscowej terapii atrofi urogenitalnej). W Stanach Zjednoczonych natomiast nadal stosuje się najczęściej estrogeny skoniugowane.

Po podaniu doustnym estrogeny są metabolizowane w przewodzie pokarmowym i w wątrobie, w efekcie pierwszego przejścia przez wątrobę wpływając na syntezę białek wiążących hormony steroidowe, czynniki regulujące hemostazę, stężenie angiotensynogenu, czynniki wzrostowe. Korzystnie wpływają na gospodarkę lipidową, podwyższając stężenie cholesterolu HDL2, obniżając stężenie cholesterolu LDL, ale niestety, podwyższając jednocześnie poziom trójglicerydów.

Estrogeny podane drogą przezskórną omijają wątrobę, zatem unikają efektu pierwszego przejścia. W niewielkich liczebnie badaniach, w których stosowano estradiol przezskórnie wykazano, że nie tylko nie podwyższa on poziomu trójglicerydów przy zachowanym korzystnym działaniu na pozostałe składowe lipidogramu, ale dodatkowo powoduje spadek stężenia czynników prozakrzepowych, obniża poziom kompleksu czynnika V1, fragmentów 1+2 protrombiny, nie powoduje – w przeciwieństwie do estradiolu – doustnego wzrostu aktywności białka C, białka S i antytrombiny III [25, 26]. Inaczej niż w Stanach Zjednoczonych, w Europie terapia przezskórna jest stosowana relatywnie często.

Brak działania prozakrzepowego terapii przezskórnej potwierdzono następnie w dużym francuskim badaniu ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*), którego wyniki opublikowano w 2007 r. w *Circulation* [27]. ESTHER to wieloośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne, w którym uczestniczyły kobiety w wieku 45–70 lat. Do badania włączono 271 kobiet z pierwszym udokumentowanym epizodem zakrzepowo-zatorowym i 610 kobiet o podobnej charakterystyce ogólnej, stanowiących grupę kontrolną. Główny wniosek z badania ESTHER jest następujący – przezskórna terapia HT nie powoduje zwiększenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego, w przeciwieństwie do terapii doustnej.

Zbadano wpływ drogi podania HT na dodatkowe ryzyko zakrzepowe u kobiet będących nosicielkami mutacji prozakrzepowych, takich jak czynnik V Leiden oraz mutacja genu protrombiny G20210A. W przeciwieństwie do terapii doustnej, HT przezskórna nie powodowała dodatkowego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [28].

W badaniu ESTHER stwierdzono ponadto, że rodzaj stosowanych progestagenów odgrywa znamioną rolę w stopniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego. W badaniu tym bezpieczniejszy okazał się mikronizowany progesteron i pochodne pregnanu (dydrogesteron, medrogeston, octan chlormadinonu) niż progestageny niebędące pochodnymi pregnanu (octan nomegestrolu, promegeston). Progestageny różnią się znamionnie efektem biologicznym wywieranym na receptory dla progesteronu, a także receptory androgenowe, glukokortykoidowe i mineralokortykoidowe. Mają przez to różny wpływ na gospodarkę lipidową, czynniki zapalne, czynniki zakrzepowo-zatorowe i dlatego ważne jest poznanie ich działania w różnych konfiguracjach, co należy uczynić w szerszym zakresie w dalszych badaniach klinicznych [29].

W czasopiśmie *Maturitas* ukazała się w 2007 r. praca autorów włoskich, dotycząca wpływu stosowania przez różny okres HT (zarówno przezskórnej, jak i doustnej) na ryzyko hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia [30]. Było to duże badanie kohortowe, przeprowadzone na grupie 78 875 kobiet menopauzalnych w wieku 45–65 lat, stosujących przez krótszy bądź dłuższy czas HT (we Włoszech jest to głównie terapia przezskórna). W 5-letniej obserwacji 828 kobiet z grupy objętej badaniem było hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca lub choroby naczyniowej centralnego układu nerwowego. Zaobserwowano wyraźny trend w kierunku zmniejszania ryzyka hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych wraz z czasem stosowania HT podawanej drogą przezskórną. Zależności takiej nie wykazano w odniesieniu do doustnej drogi podawania hormonów. Ryzyko hospitalizacji w grupie stosującej transdermalną HT dłużej niż 3 lata było o 35% niższe w porównaniu z grupą leczoną hormonalnie krócej niż 6 mies.

W dostępnej literaturze przedmiotu brak badań jednoznacznie definiujących wpływ dawki hormonów na profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego HT. Krytycy badania WHI sugerują, że dawka 0,625 mg skoniugowanych estrogenów podawanych doustnie była za duża i to mogło spowodować zwiększenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w tym badaniu, czego nie zaobserwowano w badaniu *Nurses' Health Study*, w którym stosowano 0,3 mg CEE [31]. Powszechnie zaleca się rozpoczynanie HT od najniższej skutecznej dawki w eliminowaniu objawów wypadowych.

Podsumowując, niewątpliwie jeszcze długa droga do całkowitego poznania wpływu HT na organizm kobiety. Jedną z największych zasług badań, które zadecydowały o zaprzestaniu stosowania hormonalnej terapii zastępczej w prewencji kardiologicznej kobiet jest zapoczątkowanie nowych, lepszych badań.

Wnioski

1. Terapię hormonalną u kobiet w wieku menopauzalnym należy stosować wtedy, kiedy istnieją do niej jednoznaczne wskazania, głównie w celu poprawy jakości życia na drodze zniesienia/złagodzenia objawów wypadowych. W tym kontekście nie ma skutecznej alternatywy dla leczenia estrogenem lub kombinacją estrogenu z progestagenem.
2. Rezultaty najnowszych badań sugerują, że zastosowanie HT, szczególnie drogą przezskórną, u kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub wczesnym pomenopauzalnym nie podnosi ryzyka wystąpienia u nich chorób układu sercowo-naczyniowego, a może działać kardioprotekcyjnie.
3. Terapię hormonalną należy rozpoczynać wcześnie, gdy tylko pojawią się objawy menopauzalne i nie przekraczać niezbędnego dla danej pacjentki czasu leczenia.
4. Estrogen należy stosować w najniższej skutecznej dawce. W systemowej terapii hormonalnej zaleca się

stosowanie preparatów zawierających 17 β -estradiol, a u kobiet z zachowaną macicą także odpowiednio dobrany progestagen.

Piśmiennictwo

1. Konsensus Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący profilaktyki chorób układu krążenia u kobiet. Forum Profilaktyki 2006; 3.
2. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-54.
3. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment on the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-64.
4. Grady D, Rubin S, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 321-30.
5. Grodstein F, Stampfer M, Manson J, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
6. Ottesen B, Sørensen MB. Women at cardiac risk: is HRT the route maintaining cardiovascular health? *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 Suppl 1: S19-27.
7. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, et al. Postmenopausal estrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-69.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
9. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
10. The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
11. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (suppl. 1): 1-78.
12. Williams JK, Anthony MS, Honore EK, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 827-36.
13. Byington RP, Furberg CD, Herrington DW, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1692-7.
14. Drechsler D, Kornacewicz-Jach Z. Assessment of carotid arteries and pulse wave velocity in patients of three-vessel coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2002; 57: 193-7.
15. Colditz GA, Willett WG, Stampfer MJ, et al. Menopause and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
16. Raggi P, Callister TQ, Coil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 100: 850-5.
17. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-80.
18. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
19. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558-63.
20. Simon T, Beau Yon De Jonage-Canonico M, Oger E, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 71-6.
21. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
22. Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
23. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
24. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *NEJM* 2007; 356: 2591-602.
25. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317: 457-61.
26. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
27. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
28. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico M, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
29. Koh KK, Jin DK, Yang SH, et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 1961-6.
30. Corrao G, Zambon A, Nicotra F, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas* 2007; 57: 315-24.
31. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1516-21.